

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-73352

(43) 公開日 平成8年(1996)3月19日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/40	A B U			
C 0 7 D 405/12	2 0 7			

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 3 頁)

(21) 出願番号 特願平6-212712

(22) 出願日 平成6年(1994)9月6日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 品川 達夫

長崎県長崎市東山手町6-51

(72) 発明者 村田 充男

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

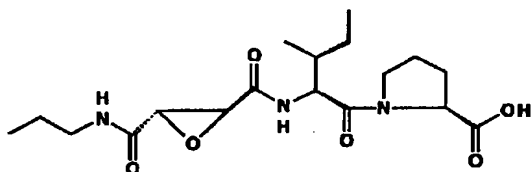
(54) 【発明の名称】 高血圧治療剤

(57) 【要約】

【目的】 レニン活性化阻害作用を作用メカニズムとする降圧剤を開発し、より有用な高血圧剤を提供することにある。

【構成】

【化1】

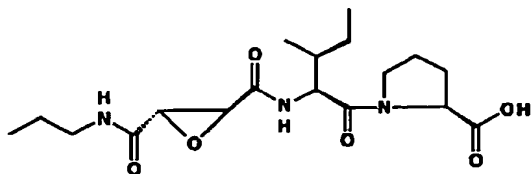


で表わされるエポキシスクシナム酸誘導体またはその薬学的に許容できる塩を含有することを特徴とする高血圧治療剤。

### 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】



で表わされるエポキシスクシナム酸誘導体またはその薬学的に許容できる塩を含有することを特徴とする高血圧治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、エポキシスクシナム酸誘導体またはその薬学的に許容できる塩を含有することを特徴とする高血圧治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来高血圧の薬物療法には、サイアザイド系などの利尿薬、 $\beta$ 遮断薬などの交感神経抑制薬、ヒドララジンなどの血管拡張薬、ジヒドロピリジン誘導体などのカルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）などの降圧剤が用いられてきた。このうちアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）は血圧調節系において重要な役割を担っているレニン-アンジオテンシン系に作用し、アンジオテンシンⅠのアンジオテンシンⅡへの変換を阻害することが知られている。

\*【0003】また、この他にレニン-アンジオテンシン系に作用する薬物としては、アンジオテンシノーゲンをアンジオテンシンⅠに変換する酵素であるレニンを阻害するレニン阻害剤や、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬などの研究が行われている。

【0004】一方、最近になって、レニン前駆体を活性型レニンへ変換する酵素がカテプシンBであること、およびカテプシンBの阻害剤が試験管内においてレニンの活性化を阻害することが明かとされた(内山安男ら 第44回日本細胞生物学会大会講演要旨集 第180ページ 1991年)。

【0005】しかしながらレニン活性化酵素に関する研究は始まったばかりであり、実際に動物レベルで降圧作用を示すレニン活性化阻害薬は知られていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 高血圧の成因は複雑であり、患者の病態や合併症に併せて治療法が選択できるよう、新しい作用メカニズムに基づく治療薬の開発が望まれている。

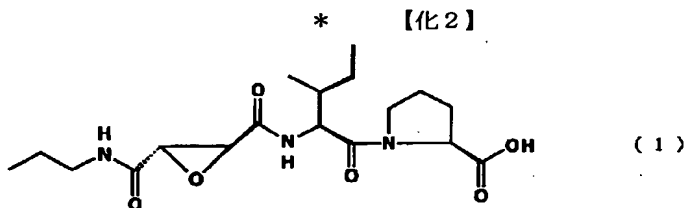
【０００７】本発明の目的はレニン活性化阻害作用を作用メカニズムとする降圧剤を開発し、より有用な高血圧剤を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決するため、カテプシンBの特異的阻害剤として特開平4-139182号公報に開示されている、式

【0009】

【化2】



【0010】で表わされる化合物について、ヒトレンン遺伝子導入マウスおよびヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子導入マウスを自然交配させて得られたレンン依存性高血圧マウス（つくば高血圧マウス）を用いて降圧作用を検討した。つくば高血圧マウスは有意な血圧上昇を示し、ヒトレンン特異的阻害剤によってノーマルレベルまで血圧が低下することが知られている（深水昭吉 医学の歩み 第169巻(第5号), 第422頁, 1994年）。

【0011】本高血圧マウス対し式(1)で表わされる化合物を投与し、経時的に血圧を測定した結果、式

(1) で表わされる化合物が有意な血圧低下作用を示すことを見だし本発明を完成した。

【００１２】すなわち本発明は式（１）で表わされるエポキシスクシナム酸誘導体またはその薬学的に許容できる塩を含有することを特徴とする高血圧治療剤である。

※【0013】本発明において薬学的に許容できる塩とは、たとえばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機アミン類との塩、アンモニウム塩、リジン、アルギニン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。

【0014】式(1)で表わされる化合物は、特開平4-139182号公報に開示されている既知化合物であり、この公報に開示された方法により製造することができる。

【0015】式(1)で表わされる化合物またはその薬学的に許容できる塩を高血圧の治療剤として用いる場合には、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、座剤などの投与製剤で経口的又は非経口的に投与される。上記の各製剤は製剤分野で通常用い

られる技術によって製造され、通常の増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調節剤、溶解剤などの添加剤を添加することができる。

【0016】式(1)で示される化合物またはその薬学的に許容できる塩の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類および状態などにより異なるが、通常、1日当り10～1000mgを1～数回に分け投与することができる。

#### 【0017】

【発明の効果】式(1)で表わされる本発明化合物は強力な降圧作用を示し、高血圧の治療に有用である。

【0018】以下、試験例を挙げ本発明の効果を具体的に示す。

#### 【0019】試験例1

##### ヒトレニン依存性高血圧マウスにおける降圧作用

ヒトレニン遺伝子導入マウスおよびヒトアンジオテンシンノーゲン遺伝子導入マウスを自然交配させて得られたレニン依存性高血圧マウス(つくば高血圧マウス)の16～20週齢の雄(体重28g)をコントロール群4匹、式(1)で表わされる化合物投与群(10mg/100g体重)5匹の2群にわけた。式(1)で表わされる化合物はリン酸緩衝液に溶解し腹腔内に投与し、コントロール群にはリン酸緩衝液のみを腹腔内投与した。投与前、投与30分後に、無麻酔下にtail cuff法による非観血的血圧記録装置PS-200(理研開発製)にて収縮期血圧を測定した。

【0020】その結果を表1に示す。

#### 【0021】

【表1】

	血圧(mmHg)	
	投与前	30分
コントロール	125	143
薬物投与群	130	107*

\*【0022】コントロール群に対する有意差 \* : P = 0.0137

この結果、式(1)で表わされる化合物は投与後30分で有意な血圧降下作用を示し、本化合物が降圧剤として有用であることが明かとなった。

#### 【0023】

【実施例】以下に実施例として本発明の薬剤の製剤化の具体例を示す。実施例中の部は特記しない限り重量を示す。

#### 10 【0024】実施例1

本発明化合物 10部  
重質酸化マグネシウム 15部  
乳糖 75部

を均一に混合して粉末、または顆粒状として散剤とする。また、この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とした。

#### 【0025】実施例2

本発明化合物 45部  
デンプン 15部  
20 乳糖 16部  
結晶セルロース 21部  
ポリビニルアルコール 3部  
水 30部

を均一に混合して混和後、流動層造粒し、乾燥し、篩過して顆粒剤とした。

#### 実施例3

実施例2で得られた顆粒剤97部にステアリン酸マグネシウム3部を加え、圧縮成形して直径10mmの錠剤とした。

\*

#### 30 【0026】実施例4

本発明化合物 10部  
ベンジルアルコール 3部  
生理食塩水 87部

を加え加熱混合後、滅菌して注射剤とした。

#### 【0027】